

LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE PEUT MAINTENANT ÊTRE TRAITÉE PAR VOIE ORALE

Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Alessandra Bura-Rivière

Service de médecine vasculaire, centre hospitalo-universitaire de Toulouse, faculté de médecine, université Paul-Sabatier, 31 059 Toulouse Cedex 9, France.
bura-riviere.a@chu-toulouse.fr

La maladie thromboembolique veineuse, entité qui inclut la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est encore une cause majeure, et souvent prévisible, de mortalité dans le monde occidental. Son incidence dans les pays industrialisés est d'environ 1 à 2 cas par 1 000 personnes par an.^{1, 2} En Europe, le nombre estimé d'événements symptomatiques est d'environ 465 000 thromboses veineuses profondes, 295 000 embolies pulmonaires et 370 000 décès par an.³ Les complications à long terme de la maladie thromboembolique veineuse, le syndrome post-thrombotique et l'hypertension pulmonaire, concernent environ un tiers des patients atteints, avec des conséquences délétères sur leur qualité de vie.

Les anticoagulants sont le fondement du traitement de cette maladie. Même si leur effet lytique sur le thrombus est faible, en bloquant la formation de fibrine et favorisant l'action fibrinolytique naturelle, ils empêchent la progression du thrombus, favorisent la reperméabilisation et évitent les récidives et la mortalité pour l'embolie pulmonaire, à court et à long terme.

La prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse à la phase aiguë nécessite une anticoagulation efficace très rapide, qui doit être obtenue dans les toutes premières heures suivant le diagnostic. Un retard dans la prise en charge n'est pas seulement cause de mortalité précoce mais aussi de récidives plus fréquentes, à distance de l'épisode thrombotique.^{4, 5}

C'est pour cette raison que, depuis plus de 50 ans, le traitement de la maladie thromboembolique veineuse se fonde en première intention sur l'administration de molécules qui ont un délai d'action très bref, mais qui nécessitent une administration par voie parentérale, les héparines et le fondaparinux ; ces médicaments sont ensuite rapidement relayés par un traitement actif par voie orale, mais avec un délai d'action de plusieurs jours (72 à 96 heures), les antivitamine-K (AVK). Les doses thérapeutiques d'AVK varient selon les patients et au cours d'un traitement chez un même patient. Cette variabilité est le reflet de la différence en apport diététique de vitamine K, de la présence de polymorphismes génétiques des enzymes qui métabolisent les AVK, de l'administration concomitante de médicaments qui potentialisent ou réduisent l'effet des AVK. Une surveillance biologique constante est indispensable pour toute la durée du traitement

(mesure de l'*International Normalized Ratio* [INR]), afin de maintenir des niveaux d'anticoagulation stables et réduire l'iatrogénie, représentée essentiellement par les hémorragies.⁵

Cette modalité d'anticoagulation, qui demeure extrêmement efficace, présente plusieurs désavantages : la nécessité de médicaments administrés par voie parentérale à la phase initiale et la nécessité d'une surveillance biologique pour le traitement par AVK, inconfortable pour le patient et coûteuse pour le système de santé.

Ces problématiques ont poussé à l'élaboration d'anticoagulants rapidement actifs par voie orale, administrés à doses fixes et ne nécessitant pas de surveillance de laboratoire.

Les nouveaux anticoagulants

Des multiples molécules anticoagulantes actives par voie orale ont été étudiées dans des protocoles de phase II et III pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en orthopédie.

Seulement trois d'entre elles ont été l'objet d'études randomisées dans le cadre du traitement de la maladie thromboembolique veineuse : le rivaroxaban, le dabigatran et l'apixaban.

Les caractéristiques de ces molécules sont résumées dans le tableau 1.⁶

Les éléments qui les rassemblent sont, à l'origine, de synthèse, une inhibition directe de certains facteurs de la cascade de la coagulation (la thrombine [IIa], et le facteur X activé [Xa]), une absorption par

Les « non-indications » des nouveaux anticoagulants oraux

- ▶ Maladie thromboembolique en grossesse
- ▶ Maladie thromboembolique dans un contexte oncologique
- ▶ Thrombose veineuse superficielle
- ▶ Prévention dans les situations médicales à risque

TABLEAU 1

Comparaison des propriétés du rivaroxaban, de l'apixaban et du dabigatran éxétilate

Propriété	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran éxétilate
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Thrombine (facteur IIa)
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale
Prodrogue	Non	Non	Oui
Biodisponibilité	> 80 %	> 50 %	6 %
T max	3 h	3 h	2 h
Demi-vie	9 h	9-14 h	14-17 h
Fréquence d'administration	Une fois par jour	Deux fois par jour	Deux fois par jour
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs puissants CYP3A4 et glycoprotéine-P	Inhibiteurs puissants CYP3A4 et glycoprotéine-P	Inhibiteurs de la pompe à protons
Excrétion rénale	66 %	25 %	80 %
Sécurité pendant la grossesse	Non	Non	Non
Antidote	Non	Non	Non

voie orale et une demi-vie brève (9 à 17 heures). Aucune de ces molécules ne nécessite une surveillance biologique de routine.

La seule molécule pouvant être administrée en une seule prise par jour après la phase aiguë est le rivaroxaban, les autres nécessitant deux prises par jour, après les premières semaines de traitement.

Leur métabolisme (tableau 1) influence les possibles risques d'accumulation et d'interaction médicamenteuse : il est indispensable de vérifier la fonction rénale (anti-IIa et anti-Xa) et hépatique (anti-Xa), ainsi que les traitements concomitants du patient, avant de démarrer le traitement.

Les études cliniques sur la maladie thromboembolique veineuse

Des études de phase II (étude de recherche de dose) spécifiques à la maladie thromboembolique veineuse ont été

effectuées pour le rivaroxaban et le dabigatran.⁷⁻⁹ Pour l'apixaban, les doses testées dans la phase III ont été extrapolées des études sur la fibrillation atriale et de prévention en orthopédie.

Au-delà des patients qui avaient des contre-indications à l'utilisation des anticoagulants, dans toutes les études de phase III les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou un cancer actif ont été exclus : les nouveaux anticoagulants ne sont évidemment pas recommandés dans ces contextes cliniques.

Maladie thromboembolique : traitement initial

Plusieurs études cliniques de phase III ont été effectuées avec les nouveaux anticoagulants dans cette indication : le programme EINSTEIN avec le rivaroxaban, le programme RECOVER-REMEDY avec le dabigatran éxétilate et le programme AMPLIFY avec l'apixaban.

Rivaroxaban (Xarelto)

Il s'agit de la molécule anti-Xa la plus avancée dans le plan de développement du traitement de la maladie thromboembolique veineuse et la seule qui possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication.

Son utilisation a été validée par des études randomisées dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, ainsi que pour un traitement prolongé au-delà de 6 mois des patients avec une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire idiopathique.

L'étude EINSTEIN DVT (sur la TVP proximale) et EINSTEIN PE (sur l'EP) sont des études de non-infériorité, randomisées, en ouvert, qui ont montré la non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement conventionnel (énoxaparine relayée par des AVK, avec un INR entre 2 et 3) dans la prévention de la récurrence symptomatique de maladie thromboembolique veineuse.

Dans l'étude EINSTEIN TVP,¹⁰ qui a inclus 3 449 patients, le taux de récurrence était de 2,1 % dans le groupe rivaroxaban et de 3,0 % dans le groupe traitement conventionnel (*hazard ratio* [HR] : 0,68 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,44-1,04 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité). Le taux d'hémorragies majeures et cliniquement significatives était de 8,1 % dans les deux groupes.

Dans l'étude sur l'embolie pulmonaire¹¹, le taux de récurrence était de 2,1 % dans le groupe rivaroxaban et de 1,8 % dans le groupe contrôle (HR : 1,12 ; IC à 95 % : 0,75-1,68 ; 0,003 pour la non-infériorité). Une hémorragie majeure ou cliniquement significative est survenue chez 10,3 % des patients dans le groupe rivaroxaban et 11,4 % des patients sous traitement conventionnel (HR : 0,90 ; IC à 95 % : 0,76-1,07 ; $p = 0,23$). Le taux d'hémorragies majeures était de 0,8 % dans le groupe rivaroxaban et 1,2 % pour le traitement conventionnel (HR : 0,65 ; IC à 95 % : 0,33-1,30, $p = 0,21$).

Le rivaroxaban est administré à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant les premiers 21 jours de traitement, et

ensuite à la dose de 20 mg en une seule prise par jour. La mise en route du traitement ne nécessite pas un traitement préalable par une héparine, car son délai d'action est très rapide.

Le risque d'hémorragie majeure sous rivaroxaban dans ces études était inférieur au risque du traitement standard, notamment au niveau intracrânien et dans l'indication embolie pulmonaire : 1,1 % dans le groupe rivaroxaban et 2,2 % dans le groupe thérapie conventionnelle (HR : 0,49 ; IC à 95 % : 0,31-0,79 ; $p = 0,003$).

Pour le traitement prolongé après un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse, le rivaroxaban à la dose de 20 mg/j s'est montré supérieur au placebo, dans une étude randomisée en double aveugle.¹⁰ Dans cette étude, le risque de récurrence de maladie thromboembolique veineuse était de 1,3 % dans le groupe rivaroxaban et de 7,1 % dans le groupe placebo (HR : 0,18 ; IC à 95 % : 0,09-0,39 ; $p < 0,001$) ; 4 patients ont eu une hémorragie majeure fatale dans le groupe rivaroxaban (0,7 %), et aucun dans le groupe placebo ($p = 0,11$). Le taux d'hémorragies majeures et cliniquement significatives était de 6,0 % dans le groupe rivaroxaban et de 1,2 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Dabigatran éxétilate (Pradaxa)

Il s'agit d'une molécule avec une action anti-IIa directe, utilisée dans la prévention

de l'accident vasculaire cérébral chez des patients avec une fibrillation atriale non valvulaire et des facteurs de risque.

Elle n'a pas l'AMM en France ni en Europe pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Ce médicament a été testé dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique (EP et TVP proximale) dans l'étude RECOVER.¹² Il s'agissait d'une étude de non-infériorité, randomisée et en double aveugle, comparant l'efficacité du dabigatran éxétilate à la dose de 150 mg $\times$ 2/j à celle d'un traitement par AVK, avec une INR entre 2 et 3.

L'administration du dabigatran ou de l'AVK faisait suite à l'administration d'un traitement anticoagulant par voie parentérale (héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire [HBPM]).

Cette étude montre une non-infériorité du dabigatran (taux de récurrence sous dabigatran : 2,4 % ; taux de récurrence sous HBPM-AVK : 2,1 % ; HR : 1,10 ; IC à 95 % : 0,65-1,84), avec un taux d'hémorragies majeures sous dabigatran de 1,6 % et de 1,9 % sous warfarine (HR : 0,82 ; IC à 95 % : 0,45-1,48). Le taux d'hémorragie majeure et cliniquement significative était de 5,6 % sous dabigatran et de 8,8 % sous warfarine (HR : 0,63 ; IC à 95 % : 0,47-0,84), avec une

réduction des hémorragies intracrâniennes et rétropéritonéales, mais une majoration des hémorragies gastro-intestinales.

Chez des patients ayant complété trois mois de traitement pour une maladie thromboembolique veineuse chez lesquels le traitement a été prolongé pour 18 mois supplémentaires (étude randomisée et double aveugle REMEDY), le dabigatran à la dose de 150 mg $\times$ 2/j apparaît non inférieur à la warfarine en termes de réduction des récurrences thromboemboliques symptomatiques, avec un risque sous dabigatran de 1,8 % et de 1,3 % sous warfarine (HR : 1,44 ; IC à 95 % : 0,78-2,64 ; $p = 0,01$ pour la non-infériorité). Une hémorragie majeure est survenue chez 0,9 % des patients dans le groupe dabigatran et chez 1,8 % dans le groupe warfarine (HR : 0,52 ; IC à 95 % : 0,27-1,2). Le risque d'hémorragie majeure ou cliniquement significative était moindre sous dabigatran (HR : 0,54 ; IC à 95 % : 0,41-0,71).

À signaler que, dans cette étude dans laquelle le traitement avait été administré pour une période prolongée, il a été remarqué un risque augmenté d'infarctus du myocarde chez les patients recevant du dabigatran par rapport aux patients recevant la warfarine (9 % *vs* 0,2 % respectivement ; $p = 0,02$). Cet événement indésirable inattendu avait déjà été mis en évidence avec un autre anticoagulant anti-IIa ensuite retiré du marché, le ximélagatran,^{13, 14} et a été aussi trouvé dans les études de fibrillation atriale.^{15, 16}

Apixaban (Eliquis)

L'apixaban est une molécule anti-Xa qui a été récemment testée dans l'étude AMPLIFY pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique. Les résultats de cette étude de non-infériorité, randomisée et en double aveugle, incluant 2 609 patients, ont été publiés en ligne en juillet 2013.¹⁷

Cette molécule n'a pas encore d'AMM pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Définition du type d'hémorragie dans les protocoles de recherche clinique sur les anticoagulants

Une hémorragie est majeure lorsqu'elle remplit l'un des critères suivants :

- elle est associée à une diminution ≥ 2 g/dL d'hémoglobine ;
- elle nécessite la transfusion de deux culots globulaires ou plus ;
- elle survient dans un site critique ;
- elle conduit au décès.

Une hémorragie cliniquement significative

est une hémorragie qui ne remplit pas les critères pour l'hémorragie majeure, mais qui nécessite un des points suivants :

- une intervention médicale ;
- un contact non programmé avec le médecin ;
- l'interruption du médicament ;
- ou provoque un handicap ou inconfort dans la vie quotidienne.

L'apixaban, à la dose de 10 mg × 2/j pendant 7 jours, suivie de la dose de 5 mg × 2/j pendant 6 mois, s'est montré non inférieur en termes de récurrence et décès d'origine thromboembolique par rapport au traitement par énoxaparine suivie d'AVK.

Le taux de récurrence et d'événement fatal dans le groupe apixaban était de 2,3 % et de 2,7 % dans le groupe contrôle (risque relatif [RR] : 0,84 ; IC à 95 % : 0,60-1,18 ; p < 0,001 pour la non-infériorité).

Cette étude a aussi montré une réduction significative du taux d'hémorragies majeures chez les patients traités par apixaban par rapport à ceux traités par traitement conventionnel (6,0 % vs 1,8 %, RR : 0,31 ; IC à 95 % : 0,17-0,55 ; p < 0,001). Cette différence était notamment due au moindre taux d'hémorragies au niveau intracrânien et intestinal.

L'efficacité de l'apixaban a aussi été démontrée chez des patients ayant une maladie thromboembolique veineuse chez lesquels un traitement plus prolongé était discuté. Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 18 248 patients ayant développé une maladie thromboembolique veineuse symptomatique, traitée pendant 6 à 12 mois par anticoagulants, ont été randomisés pour recevoir deux doses d'apixaban (5 mg ou 2,5 mg × 2/j) ou un placebo. Une récurrence thromboembolique ou un décès sont survenus chez 8,8 % des patients sous placebo, 1,7 % des patients sous 2,5 mg (différence de 7,2 points pourcentage ; IC à 95 % : 5,0-9,3) et 1,7 % des patients sous 5 mg d'apixaban (différence de 7 points pourcentage ; IC à 95 % : 4,9-9,1) [p < 0,001 pour les deux comparaisons]. Le taux d'hémorragies majeures était de 0,5 % dans le groupe placebo, de 0,2 % dans le groupe 2,5 mg, de 0,1 % dans le groupe 5 mg d'apixaban (différence non significative pour les trois comparaisons). Le taux d'hémorragies majeures et cliniquement significatives était de 2,3 % dans le groupe placebo, de 3,0 % dans le groupe 2,5 mg, et de 4,2 % dans le groupe 5 mg apixaban (différence non significative par rapport au placebo).

Durée du traitement anticoagulant en cas de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde proximale ou embolie pulmonaire)			
Contexte clinique	Facteurs	Risque de récurrence par an	Durée du traitement
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	Chirurgie Immobilisation prolongée > 3 jours Fractures des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3 %)	3 mois
MTEV idiopathique	Absence de facteur déclenchant majeur Absence de facteur de risque persistant majeur	Élevée (9 %)	Au moins 6 mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	Cancer en cours de traitement Syndrome des anticorps antiphospholipides	Élevée (9 %)	Au long cours

Recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. www.has-sante.fr. MTEV : maladie thromboembolique veineuse.

Potentiels inconvénients des nouveaux anticoagulants

La complication majeure avec les anticoagulants est l'hémorragie. Lorsqu'un patient sous anticoagulants a une hémorragie majeure ou nécessite une chirurgie en urgence, il est souhaitable d'avoir un antidote rapidement actif, pour annuler l'effet anticoagulant. Aucun de ces agents n'a actuellement d'antidote spécifique commercialisé, même si des antidotes sont à l'étude et se sont montrés efficaces dans les phases cliniques préliminaires. Des protocoles de prise en charge spécifique ont été publiés, qui essaient de pallier cet inconvénient.¹⁹⁻²¹

L'expérience avec le ximélagatran, retiré du marché quelques mois après sa commercialisation, souligne aussi la difficulté d'étendre à la pratique clinique quotidienne un nouveau traitement efficace et sûr dans les études cliniques : il existe un risque de voir apparaître ou amplifier des effets indésirables attendus ou inattendus (insuffisance hépatique, infarctus du myocarde, hémorragie...) qui dans les études cliniques avaient été « cachés » par la sélection des patients et leur petit nombre.

À signaler que, même si ces molécules ont été dessinées pour être administrées sans surveillance biologique de routine, dans certaines situations leur dosage peut être utile : cela peut être le cas, par exemple, des patients obèses, des patients récidivant sous traitement, ou des patients ayant une insuffisance rénale ou prenant des médicaments pouvant interférer avec le traitement. Cependant, même lorsque le dosage est disponible, comme dans les structures hospitalières, on ne sait pas si et comment il serait opportun d'ajuster les doses de ces nouveaux médicaments.

Enfin, il existe le problème de l'observance : il s'agit de médicaments à demi-vie très brève et une mauvaise observance, avec des omissions de prise, risque de laisser le patient complètement démuné vis-à-vis du risque thrombotique.

Conclusion

Les nouveaux anticoagulants ont changé le paradigme du traitement de la maladie thromboembolique veineuse (tableau 2), qui peut à l'heure actuelle être traitée entièrement par voie orale, du moment du diagnostic jusqu'à plusieurs années après.

Ce changement constitue un progrès pour les patients et les médecins, en termes de confort. La réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche clinique.

Des antidotes sont actuellement à l'étude et permettront, à terme, une prise en charge plus spécifique des événements hémorragiques.

Une information détaillée et l'éducation du patient restent indispensables, afin de souligner les risques liés au traitement et le risque de récurrence lié à la non-observance. •

SUMMARY New anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism

Anticoagulant therapy is the cornerstone of treatment of venous thromboembolism (VTE). The treatment needs rapid initial anticoagulation to minimize the risk of thrombus extension and fatal pulmonary embolism, followed by an extended anticoagulation, aimed at preventing recurrent VTE. Till very recently, immediate anticoagulation can only be achieved with parenteral agents, such as heparin, low-molecular-weight heparin, or fondaparinux. Extended treatment usually involves the administration of vitamin K antagonists, such as warfarin. Emerging direct oral anticoagulants have the potential to streamline VTE treatment. These agents include oral anticoagulants that target thrombin or factor Xa. This article reviews the characteristics of these agents, describes the results of clinical trials in venous thromboembolic disease and outlines their strengths and weakness.

RÉSUMÉ Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Les anticoagulants constituent la pierre angulaire de la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse. Le traitement nécessite une anticoagulation initiale rapide, visant à minimiser le risque d'extension du thrombus et d'embolie pulmonaire fatale, suivie d'une anticoagulation prolongée, dans le but de prévenir les récidives. Jusqu'à très récemment, une anticoagulation immédiate pouvait être obtenue exclusivement par l'utilisation de médicaments administrés par voie parentérale, comme l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire et le fondaparinux. Le traitement prolongé habituellement implique l'utilisation de médicaments antivitamine-K, comme la warfarine. Des nouveaux anticoagulants directs, actifs par voie orale, ont le potentiel de changer ce paradigme. Il s'agit de molécules dont les cibles sont le facteur X activé ou la thrombine. Cet article passe en revue les caractéristiques de ces traitements, décrit les résultats des études cliniques dans le contexte de la maladie thromboembolique veineuse et souligne leurs avantages et inconvénients.

A. Bura-Rivière déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles (participation à essais cliniques et actions de formation) en collaboration avec les laboratoires Bayer et Pfizer et avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas), à l'occasion de déplacement pour congrès, par Bayer.

RÉFÉRENCES

- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
- Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2562-8.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:64S-94S.
- Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:380-6.
- Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res* 2007;120:685-93.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
- Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al; BISTRO II study group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-11.
- EINSTEIN investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- EINSTEIN-PE investigators, Buller HR, Prins MH, Lensing AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874-80.
- Fieissinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al; THRIVE treatment study investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.
- Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2:e001592.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; the AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013. [Epub ahead of print]
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
- Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Proposition du groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:645-50.
- Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;S1875-2136. [Epub ahead of print]
- Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013;102:399-412.